

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)



EP 0 821 965 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
04.02.1998 Patentblatt 1998/06

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/78

(21) Anmeldenummer: 97112660.2

(22) Anmeldetag: 24.07.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV RO SI

(30) Priorität: 01.08.1996 DE 19631085

(71) Anmelder:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

• Luessen, Henrik L.
56579 Rengsdorf (DE)

- Borchard, Gerrit
66123 Saarbrücken (DE)
- de Boer, Albertus G.
2341 NG Oegstgeest (NL)
- Junginger, Hans E.
2231 XA Rijnsburg (NL)
- Kolter, Karl, Dr.
67117 Limburgerhof (DE)
- Schehirmann, Volker, Dr.
67354 Römerberg (DE)
- Sanner, Axel, Dr.
67227 Frankenthal (DE)

(54) Verwendung von (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymeren zur Verbesserung der Permeabilität der Schleimhaut

(57) (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymere zur Verbesserung der Permeabilität der Schleimhaut und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

EP 0 821 965 A2

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymeren zur Verbesserung der Permeabilität der Schleimhaut.

Für den parazellulären Transport hydrophiler Wirkstoffe, insbesondere solcher mit höher molekularen Strukturen, bildet das Epithelgewebe eine wichtige Permeationsschranke. Sogenannte "tight junctions" (interzelluläre Verbindungsstellen zwischen benachbarten Epithelzellen, in deren Bereich die Plasma-Membranen unmittelbar aneinanderliegen) gewährleisten, daß das interne Milieu eines Organs vom externen abgeschlossen ist. Die passive parazelluläre Permeabilität dieser Epithelzellen wird bestimmt durch die "Engmaschigkeit" der interzellulären Kontaktpunkte. Eine Aufweitung der "tight junctions" führt zu einer verbesserten Absorption und somit zu einer höheren Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen.

Es hat daher in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, Methoden zur Öffnung der interzellulären Kontaktstellen zu entwickeln. Hierbei zeigte sich, daß der Einsatz sowohl oberflächenaktiver Reagentien als auch Ca^{2+} -chelatisierender Substanzen vielversprechende Ansatzpunkte lieferte.

Gemäß J. Controlled Rel., 29 (1994) 253, besteht bei Anwendung von oberflächenaktiven Substanzen jedoch die Gefahr einer Zell-Lyse und damit verbundenen toxischen Nebenwirkungen.

Zahlreiche Publikationen, u.a. in J. Controlled Rel., 36 (1995) 25; Chem. Pharm. Bull. 33 (1985) 4600; The Journal of Cell Biology, 87 (1980) 736 und Int. J. Pharm., 90 (1993) 229 beschreiben den Einfluß von EDTA bzw. EGTA auf die Permeabilität unterschiedlicher Zellsysteme, z.B. von Caco-2-Zellen. Danach kann die Anwesenheit von Ca^{2+} -chelatisierenden Substanzen zu einer schnellen aber häufig nicht reversiblen Öffnung der tight junctions führen. Im Falle von EDTA benötigt man außerdem relativ hohe Konzentrationen, um bei neutralem pH-Wert einen Effekt (Reduktion des transepithelialen Widerstandes) zu beobachten. Daneben besteht bei Komplexbildnern mit einem Molekulargewicht \leq 20 kDa die Gefahr, daß sie systematisch absorbiert werden und so zu ungewünschten toxischen Nebenwirkungen führen können.

In J. Controlled Rel., 29 (1994) 329 konnte gezeigt werden, daß nicht absorbierbare hochmolekulare Verbindungen auf Basis quervernetzter Polyacrylate wie Polycarbophil (Noveon® AA1, B.F. Goodrich) ebenfalls in der Lage sind, tight junctions zu öffnen. Aufgrund ihres extrem hohen Molekulargewichtes ($> 1.000 \text{ kDa}$) und ihrer bereits bei niedrigen Konzentrationen ($\geq 0.5 \text{ Gew.-%}$) hohen Viskosität ergeben sich anwendungstechnische Nachteile.

Weiter ist bekannt, daß Polymere mit bioadnäsiven Eigenschaften die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen verbessern können. So wird beispielsweise in EP-A-587 047 die Verwendung von Copolymeren aus (Meth)acrylaten mit verschiedenen Carbonsäuren für pharmazeutische Zubereitungen auf Gestagen-Basis beschrieben.

Die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe läßt sich nach EP-B-410 422 dadurch erhöhen, daß sie nach der Formulierung durch den Einfluß von (Meth)acrylsäure/(Meth)acrylat-Copolymeren amorph vorliegen und somit besser löslich sind.

Es war nun Aufgabe der Erfindung, Polymere mit chelatisierenden Eigenschaften zu finden, die die Permeabilität von Epithelzellen erhöhen, ohne dabei die oben genannten anwendungstechnischen Nachteile aufzuweisen oder Toxizitätsprobleme zu verursachen.

Demgemäß wurde nun gefunden, daß durch Verwendung von (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymeren, insbesondere solchen, enthaltend a) 10 bis 90 mol-% (Meth)acrylsäure, b) 90 bis 10 mol-% Maleinsäure und c) 0 bis 40 mol-% weiterer Monomere eine Verbesserung der Permeabilität der Schleimhaut erzielt wird.

Ausgangsmonomere a) sind Acrylsäure und/oder Methacrylsäure, ihre Anhydride, ihre Salze oder Mischungen aus den beiden genannten Carbonsäuren, Anhydriden und Salzen. Monomer b) kann Maleinsäure, ihr Salz oder Maleinsäureanhydrid sein.

Die Monomeren a) und b) können auch teilweise in Form ihrer Salze vorliegend eingebaut sein. Das kann beispielsweise durch Zusatz einer Base vor, während oder nach der Polymerisation erreicht werden. Liegen die Monomere in Form ihrer Salze vor, so sind die Erdalkali-, Alkali- oder Ammoniumsalze oder die Salze organischer Amine bevorzugt, besonders bevorzugt sind die Alkali- oder Ammoniumsalze.

Monomere der Gruppe c) sind Vinylsulfonsäure und/oder Hydroxy-C₂-bis C₆-alkylester der Acryl- bzw. Methacrylsäure und/oder Acrylester oder Methacrylester von gesättigten, linearen oder verzweigten C₁-bis C₄₀-Alkoholen. Beispiele sind Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert. Butyl-, n-Hexyl-, n-Octyl-, i-Nonyl-, n-Decyl-, n-Dodecyl-, n-Tetradecyl-, n-Hexadecyl-, n-Heptadecyl-, n-Octadecyl-, n-Nonadecyl-, n-Eicosyl-, n-Docosyl-, n-Tetracosyl-, 2-Ethylhexyl-, i-Bornylacrylat oder Cyclohexylacrylat bzw. die entsprechenden Methacrylate. Bevorzugt eingesetzt werden C₁-, C₂- und/oder C₆-C₃₀-Alkylacrylate oder -methacrylate. Besonders bevorzugt werden C₈-C₂₂-Alkylacrylate oder -methacrylate eingesetzt.

Die Hydroxyalkylestergruppen der Monomeren c) leiten sich beispielsweise von Alkanediolen wie Ethandiol-1,2, Propandiol-1,3, und -1,2 sowie deren technische Gemische, Butandiol-1,4,-1,3 und -2,3 sowie ihrer Gemische ab. Als Beispiele seien genannt Hydroxyethylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxypropylacrylate, Hydroxypropylmethacrylate, Hydroxybutylacrylate, Hydroxybutylmethacrylate. Die bevorzugten Hydroxyalkylester c) sind Hydroxy-

thylacrylat, Hydroxypropylacrylate und Hydroxybutylacrylate. Die besonders bevorzugten Hydroxyalkylester c) sind die Hydroxypropylacrylate, wobei von besonderer technischer Bedeutung die Isomerengemische aus 2-Hydroxy-1-propylacrylat und 1-Hydroxy-2-propylacrylat sind, die durch Umsetzung von Acrylsäure mit Propylenoxid hergestellt werden.

5 Das Molverhältnis (Meth)acrylsäure:Maleinsäure kann im erfundungsgemäß zu verwendeten Copolymer breit variiert werden. Beispielsweise liegt es im Bereich von 90:10 bis 10:90, bevorzugt von 70:30 bis 30:70. Bei Anwesenheit des Monomeren c) liegt eine vorteilhafte Monomerenverteilung im Bereich von 5 bis 40, insbesondere 10 bis 35 mol-% c) und 95 bis 60 mol-% a) und b), wobei die Verhältnisse a) und b) wie vorstehend genannt gewählt werden können.

10 Die Herstellung der Copolymeren erfolgt in an sich bekannter Weise durch Suspensionspolymerisation, Fällungspolymerisation oder Lösungspolymerisation, wobei die Lösungspolymerisation in wässriger Lösung eine bevorzugte Methode darstellt. Beispiele für solche Polymerisate geben die Dokumente EP-A-0 168 547, EP-A-0 075 820 oder EP-A-0 349 810 wieder. Auf diese Weise werden Copolymeren mit einem mittleren Molekulargewicht (Gewichtsmittel) von 500 bis 1 Million erhalten. Für die erfundungsgemäße Verwendung sind Copolymeren mit einem Molekulargewicht von 5000 bis 500000 insbesondere 10000 bis 300000 besonders geeignet.

15 15 Üblicherweise werden die Copolymeren aus a), b) und ggf. c) in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zusammen mit dem Wirkstoff verabreicht. Als pharmazeutische Darreichungsform kommen Tabletten, Extrudate, Granulate, Pellets, Pulver, Kapseln, Suppositorien, Salben, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen in Betracht, wobei die Verabreichung je nach Anwendungsgebiet oral, sublingual, buccal, rectal, pulmonal, nasal oder über die Augenschleimhaut erfolgen kann. In diesen Darreichungsformen ist der Anteil an erfundungsgemäß zu verwendendem Copolymer im allgemeinen größer als 10 Gew.-%, vorzugsweise größer 30, besonders bevorzugt größer 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der Darreichungsform. Es ist aber auch möglich, zunächst die Schleimhaut, z.B. Magen-, Darm-, Nasen-, Mund-, Rachen- oder Augenschleimhaut mit dem permeabilitätssteigernden Copolymer zu behandeln und anschließend den pharmazeutischen Wirkstoff zu verabreichen.

20 25 Die oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen werden in der Regel unter Zusatz von Füll-, Binde-, Spreng-, Gleitmitteln oder anderen Hilfsstoffen hergestellt. Als Füllstoffe und Trockenbindemittel für Tabletten dienen u.a. Lactose, Saccharose, Mannit, Sorbit, mikrokristalline Cellulose, Stärke, Dicalciumphosphat und Polyglycole. Geeignete Bindemittel für die Granulierung sind Stärke, Alginate, Polyvinylpyrrolidon und besonders Carboxymethylcellulose. Geeignete Gleitmittel sind z.B. Stärke, Talkum und Siliciumdioxid. Als Schmiermittel bei der maschinellen Tablettenerstellung sind Magnesiumstearat sowie Metallseifen brauchbar. Zu den gebräuchlichen Tablettensprengmittel 30 zählen u.a. Stärke, Cellulosederivate, Alginate, Dextrans sowie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon.

35 Je nach Anwendungsgebiet und Wirkstoff werden die Copolymeren vorteilhafterweise in neutralisierter, teilneutralisierter oder in nichtneutralisierter Form verwendet. Liegen die Copolymeren in nichtneutralisierter Form vor, so ist die Anwesenheit einer Base oder eines Protonenakzeptors, der entweder aus einem weiteren Hilfsstoff und/oder direkt aus dem Wirkstoff besteht, oftmals vorteilhaft.

40 45 Im Falle eines basischen Wirkstoffs kann dieser ganz oder teilweise in Salzform mit dem erfundungsgemäßen Copolymer aus a), b) und ggf. c) vorliegen.

Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen die erfundungsgemäße Verwendung der (Meth)acrylsäure:Maleinsäure Copolymeren, wobei deren permeabilitätssteigernde Wirkung in einem in vitro Testsystem am Beispiel humaner Darmepithelzellen (Caco-2-Zellkulturen) nachgewiesen wurde. Caco-2-Zellen besitzen viele Differenzierungseigenschaften von Epithelzellen, wie die asymmetrische Verteilung von Enzymen, morphologisch ähnlicher Aufbau mit Microvilli auf der apikalen Seite der Zellen und Ausbildung eines Monolayers mit tight-junctions. Wenn diese Zellen auf poröse Membranen in sogenannten transwell-Platten kultiviert werden, kann man exakt den Transport vom apikalen Kompartiment (Darmlumen) ins basolaterale Kompartiment (Lymphe) untersuchen. Dabei zeigen sowohl der transepithiale elektrische Widerstand (TEER) als auch die Permeation radioaktiver Marker (¹⁴C-Mannitol) durch die Zell-Monoschicht an, inwieweit die tight junctions geöffnet bzw. geschlossen sind. Eine reversible Permeabilitätsverbesserung lässt sich bei Messungen des TEER's am Wiederansteigen des Widerstandwertes nach Austausch des apikalen Testmediums mit dem ursprünglichen apikalen Medium erkennen.

Versuchsbeispiele:

50 55 11. Bestimmung des transepithelialen Widerstandes (TEER):

Auf Polycarbonat-Filter (Ø 6.5 mm) kultivierte Caco-2-Zellen wurden in Costar Transwell-Kammern (Costar Europe Ltd., Badhoevedorp, NL) bis zu einer Zelldichte von 10⁴ Zellen/cm² herangezüchtet. Als Kulturmedium wurde in beiden Halbzellen DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Sigma) unter Zusatz von 1 % einer nichtessentiellen Aminosäurelösung, 10 % fötalem Rinderserum, Benzyl-penicillin G (160 U/ml) und Streptomycin Sulfat (100 µg/ml) verwendet, wobei das Medium täglich ausgetauscht wurde. Die Kulturplatten wurden bei 37°C in einer Atmosphäre aus 95 % Luft und 5 % CO₂ inkubiert.

Die zu untersuchenden Polymere (siehe Tabelle 1) wurden in DMEM in unterschiedlichen Konzentrationen (1 - 7.5 %) gelöst und mit NaOH neutralisiert. Kontrollversuche wurden in DMEM durchgeführt. Der transepitheliale Widerstand (TEER) der einzelnen Filter wurde nach Inkubation im Abstand von 20 Minuten mit einem Millicell-Electrical-Resistance-System der Fa. Millipore B.V. (Etten-Leur, NL) gemessen. Zur Überprüfung der Reversibilität der Zell-Zell Wechselwirkung wurde nach 2h die Polymer-Lösung gegen reines DMEM ausgetauscht und der Widerstand erneut gemessen.

Tabelle 1

Struktur der untersuchten Polymere		
Polymer	Struktur	mittleres Molekulargewicht
1	AS/MS = 70/30	70000
2	AS/MS = 70/30	150000
3 (Vergleich)	AS = 100	250000
4	AS/MS/HPA = 40/40/20	20000
5	AS/MS = 50/50	50000
6	AS/MS/VS = 35/35/30	15000

Abkürzungen:
AS: Acrylsäure
MS: Maleinsäure
HPA: Hydroxypropylacrylat
VS: Vinylsulfonsäure

In Figur 1 A/B sind die Versuchsergebnisse mit den Polymeren 1 bis 6 (5%ige Lösung in DMEM) wiedergegeben. Es zeigt sich, daß der transepitheliale elektrische Widerstand bei Verwendung der Copolymere 1, 2 sowie 4 bis 6 deutlich abfällt, während mit dem Vergleichspolymer 3 nur eine geringe Absenkung zu beobachten ist.

12. Bestimmung der ¹⁴C-Mannitol-Penetration:

Die Erhöhung des parazellulären Transportes wurde durch Inkubation der zellulären Monoschicht mit einem geeigneten hydrophilen Marker (¹⁴C-Mannitol, 4 µmol/l, spez. Aktivität: 0.2 µCi/ml) in Gegenwart einer 5 bzw. 7.5%igen Polymerlösung untersucht. Nach jeweils 30 Minuten wurden 200 µl Proben aus der Akzeptor-Kammer entnommen und auf ihre Radioaktivität überprüft (Tri-carb 1500 scintillation counter, Packard Instr. B.V., Groningen, NL). Wie die Figuren 2 (5 bzw. 7.5%ige Lösung von Polymer 2 in DMEM) und 3 (5%ige Lösung der Polymere 1, 4-6 in DMEM, Inkubationszeit 120 min) zeigen, führt die Inkubation von Caco-2-Zellen in Gegenwart der untersuchten Copolymere 1, 2 sowie 4 bis 6 zu einer Öffnung der tight junctions zwischen den Epithelialzellen und im Vergleich zur Kontrolle zu einer signifikanten Erhöhung der Transportrate des radioaktiven Markers.

13. Beispiele für pharmazeutische Darreichungsformen.

a. Atenolol-Tabletten

Atenolol	50 mg
Ludipress®	50 mg
Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz (Molekulargewicht 50 000)	146,5 mg
Aerosil® 200	2 mg
Kollidon® VA64	1 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
Tablettenmasse	260 mg

1000 g Atenolol, 1000 g Ludipress® (BASF), 2930 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)- Natriumsalz , 40 g Aerosil® 200 (Degussa), 200 g Kollidon® VA64 (BASF) und 30 g Magnesiumstearat wurden über ein 0,8 mm Sieb vorgesiebt und in einem Turbula-Mischer 5 min gemischt. Anschließend wurden auf einer Rundläufertablettenpresse bei einer Preßkraft von 22 kN gewölbte Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm hergestellt.

5

b. Sulfasalazin-Filmtabletten

10

Sulfasalazin	250 mg
Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (70:30)-Natriumsalz (Molekulargewicht 70 000)	500 mg
Kollidon® 30	15 mg
Aerosil® 200	2 mg
Magnesiumstearat	3 mg
	770 mg

15

20 500 g Sulfasalazin und 1000 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (70:30)-Natriumsalz wurden in einem Stephan-Mischer 2 min gemischt und unter Rühren mit einer Lösung von 30 g Kollidon® 30 in 230 g Isopropanol versetzt. Die feuchte Masse wurde durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,0 mm gegeben und auf einer Horde bei Raumtemperatur abgetrocknet. Nach der Siebung des trockenen Materials über ein 1,0 mm-Sieb wurden 4,0 g Aerosil 200 und 6,0 g Magnesiumstearat zugesetzt und 5 min. gemischt. Die Pulvermischung wurde anschließend auf einer Rundläufertablettenpresse bei einer Preßkraft von 35 kN und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min zu Oblongtabletten im Footballshape-Format mit den Ausmaßen 19 x 8,5 mm verpreßt.

25 In einem 2. Schritt wurden die Oblongtabletten in einem Horizontaltrommelcoater mit einem magensaftresistenten Filmüberzug versehen. Die bei einer Zuluft von 50°C aufzutragende Sprühdispersion wies folgende Zusammensetzung auf:

30

35

Titandioxid	0,5 %
Talkum	2 %
Sicovit® Rot 30	0,5 %
Kollidon® 30	0,5 %
Methacrylat-Ethylacrylat Copolymer (1:1)	15 %
Triethylcitrat	1,5 %
Wasser	80 %

40

45 Von dieser Dispersion wurden pro Tablette 100 mg entsprechend 15 mg Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer aufgetragen.

50

55

c. Furosemid-Mikrotabletten

5	Furosemid	1 mg
	Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (70:30)-Natriumsalz	5,7 mg
10	Kollidon® VA64	0,2 mg
	Aerosil® 200	0,05 mg
	Magnesiumstearat	0,05 mg
	Tablettenmasse	7,0 mg

15 100 g Furosemid, 570 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (70:30)-Natriumsalz und 20 g Kollidon® VA64 wurden in einem Stephan-Mischer gemischt und unter Rühren mit 105 g Isopropanol befeuchtet. Die feuchte Masse wurde durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm gedrückt und auf einer Horde in dünner Schicht 24 h bei Raumtemperatur getrocknet. Das trockene Granulat wurde über ein 0,8 mm-Sieb gegeben mit ebenfalls gesiebtem Magnesiumstearat und Aerosil® 200 versetzt und im Turbula-Mischer 5 min. gemischt und nochmals über ein 0,8 mm-Sieb gegeben. Auf einer Excenterpresse des Typs Korsch EKO wurden danach gewölbte Mikrotabletten mit 2 mm Durchmesser und ca. 2 mm Höhe hergestellt. Um eine Dosierung von 40 mg pro abgeteilte Form zu erreichen, wurden jeweils 40 Mikrotabletten in Gelatinesteckkapseln gefüllt.

d. Methyldopa-Tabletten

25	Methyldopa	250 mg
30	Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz (Molekulargewicht 50 000)	347,5 mg
	Aerosil® 200	3,5 mg
	Kollidon® VA64	26 mg
35	Magnesiumstearat	3 mg
		630 mg

40 2500 g Methyldopa, 3475 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz, 35 g Aerosil 200, 260 g Kollidon® VA64 und 30 g Magnesiumstearat wurden über ein 0,8 mm-Sieb vorgesiebt und in einem Turbulamischer 5 min gemischt. Anschließend wurde diese Pulvermischung auf einer Rundläufertablettenpresse bei einer Preßkraft von 30 kN und einer Geschwindigkeit von 30 Umdrehungen/min zu biplanen, facettierten Tabletten mit einem Durchmesser von 12 mm verpreßt.

45

50

55

e. S-Adenosylmethionin-Lutschtabletten

5	S-Adenosylmethionin	100 mg
	Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz	700 mg
	Mannit	200 mg
10	Aspartame	3 mg
	Orangenaroma	5 mg
	Kollidon® VA 64	82 mg
	Aerosil® 200	5 mg
15	Magnesiumstearat	5 mg
	Tablettenmasse	1100 mg

500 g S-Adenosylmethionin, 3500 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz, 1000 g Mannit, 15 g Aspartame, 25 g Orangenaroma und 410 g Kollidon® VA 64 wurden über ein 0,8 mm-Sieb vorgesiebt und im Turbulatur-Mischer 5 min gemischt. Anschließend wurden 25 g Magnesiumstearat und 25 g Aerosil® 200, die zuvor über ein 0,5 mm-Sieb gesiebt wurden, zugegeben und in 2,5 min untergemischt. Auf einer Rundläufertablettenpresse wurden bei einem Preßdruck von 35 kN und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min biplane, facettierte Tabletten mit 1100 mg Gewicht hergestellt.

f. Cefuroxim-Granulat

30	Cefuroximaxetil (entsprechend 250 mg Cefuroxim)	300,7 mg
	Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz (Molekulargewicht 5000)	1000 mg
	Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)	150 mg
35	Saccharose	502,3 mg
	Orangenaroma	5 mg
	Aspartame	2 mg
40	Kollidon® VA 64	40 mg
		2000 mg

300,7 g Cefuroximaxetil (entsprechend 250 g Cefuroxim), 1000 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz, 150 g Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), 502,3 g Saccharose, 5 g Orangenaroma und 2 g Aspartame wurden in einem Stephan-Mischer gemischt und unter Rühren mit einer Lösung von 40 g Kollidon® VA 64 in 310 g Isopropanol befeuchtet. Die feuchte Masse wurde durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 mm gedrückt und bei Raumtemperatur über 24 h auf einer Horde langsam abgetrocknet. Das trockene Granulat wurde in Siegelrandbeutel mit einer Dosierung von 2000 mg abgefüllt.

g. Gonadorelin-Nasenspray

5	Gonadorelin	1,0 mg
	Benzylalkohol	20 mg
10	Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz (Molekulargewicht 50 000)	75 mg
	1-n-HCl quantum satis pH 7,0	
15	Wasser	ad 1000 mg

700 g gereinigtes, keimfreies Wasser wurden vorgelegt und mit 20 g Benzylalkohol versetzt. Anschließend wurden 50 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer darin gelöst und der pH-Wert mit 1-n-HCl unter Rühren auf pH 7,0 gebracht. Nach der Zugabe von Gonadorelin wurde noch 0,5 h gerührt, die restliche Wassermenge ad 1 000 g ergänzt die Lösung durch ein 0,22 µm Filter sterilfiltriert und in Nasensprayflaschen abgefüllt.

h. Ranitidin-Lösung

20	Ranitidin-HCl	20 mg
25	Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz (Molekulargewicht 50 000)	100 mg
	Saccharose	50 mg
30	Benzalkoniumchlorid	1 mg
	1-n-HCl	54 mg
	Gereinigtes Wasser	775 mg
		1000 mg

35 20 g Ranitidin-HCl, 50 g Saccharose und 1 g Benzalkoniumchlorid wurden in 775 g gereinigtes Wasser unter Rühren gelöst. Nach Zugabe von 100 g Acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer (50:50)-Natriumsalz und 54 g 1-n-Salzsäure wurde bis zum vollständigen Auflösen weitergerührt, die Lösung durch ein 5 µm-Filter filtriert und in 50 g-Flaschen abgefüllt.

40 Patentansprüche

1. Verwendung von (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymeren zur Verbesserung der Permeabilität der Schleimhaut.
- 45 2. Verwendung von Copolymeren nach Anspruch 1, enthaltend
 - a) 10 bis 90 mol-% (Meth)acrylsäure,
 - b) 90 bis 10 mol-% Maleinsäure und
 - 50 c) gegebenenfalls 0 bis 40 mol-% weiterer Monomere.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Monomere c) bis zu 40 mol-% Hydroxyalkyl(meth)acrylat, (Meth)acrylsäurealkylester und/oder Vinylsulfonsäure im Copolymer enthalten sind.
- 55 4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß das (Meth)acrylsäure:Maleinsäure-Molverhältnis von 70:30 bis 30:70 variiert.

5. Die Permeabilität der Schleimhaut verbessernde pharmazeutische Zubereitungen enthaltend (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymere gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.
6. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 5 in Form von Tabletten, Extrudaten, Granulaten, Pellets, Pulver, Kapseln, Suppositorien, Salben, Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen.
- 5 7. Pharmazeutische Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 und 6 mit einem (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer-Anteil größer 10 Gew.-% der Gesamtmasse.
- 10 8. Pharmazeutische Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 bis 7, in der die Copolymere in nichtneutralisierter, teilneutralisierter oder neutralisierter Form vorliegen, wobei im Fall der nichtneutralisierten Form die Zubereitung zusätzlich eine Base oder einen Protonenakzeptor enthalten kann.
- 15 9. Pharmazeutische Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 bis 8, in der der Wirkstoff ganz oder teilweise in Salzform mit dem (Meth)acrylsäure-Maleinsäure-Copolymer vorliegt.
10. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 5 bis 9 zur oralen, sublingualen, buccalen, rectalen, pulmonalen oder nasalen Applikation oder zur Applikation über die Augenschleimhaut.

20

25

30

35

40

45

50

55

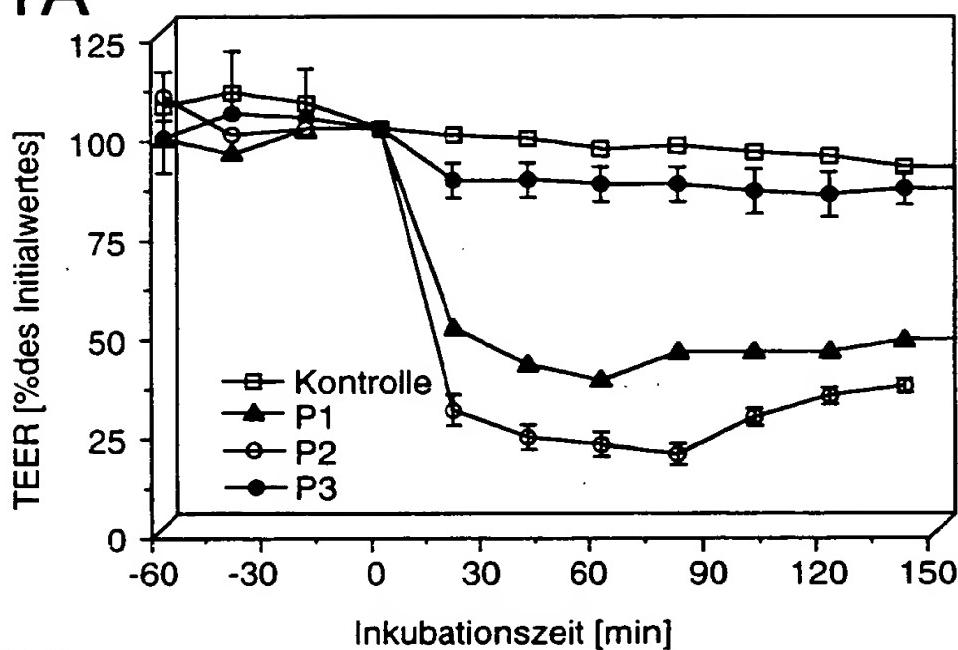
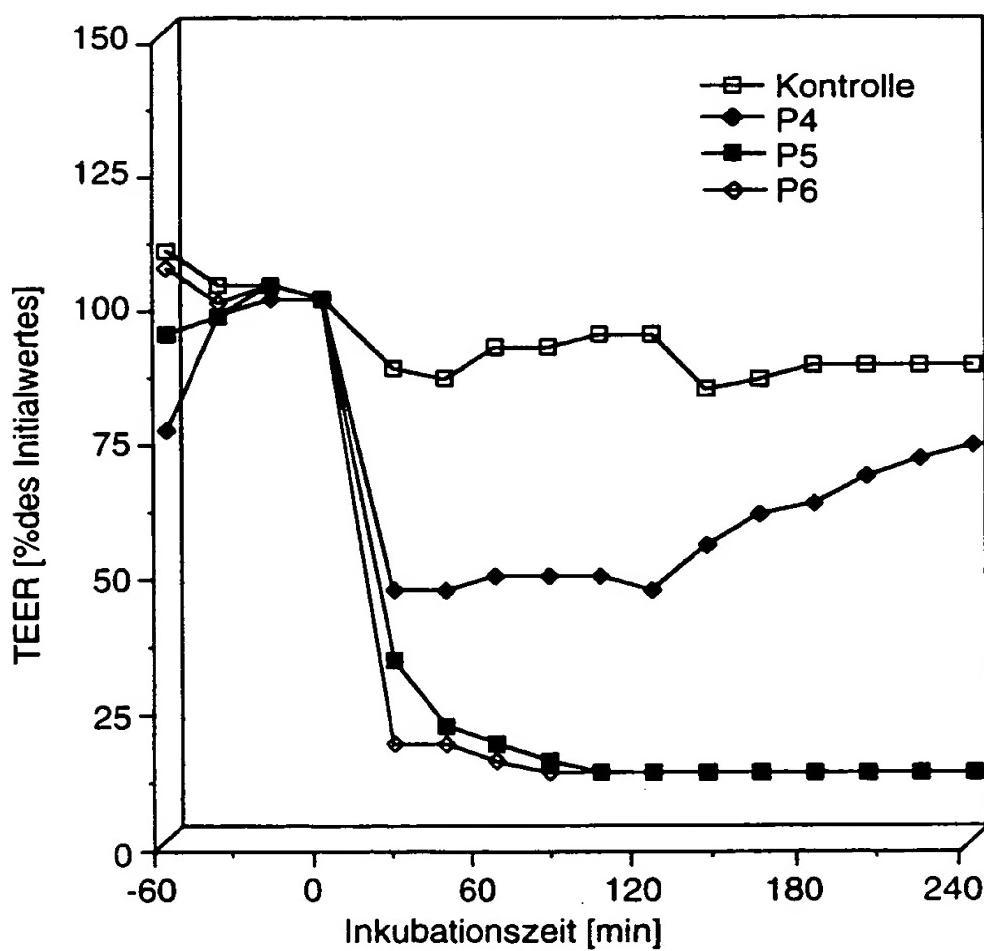
FIG. 1A**FIG. 1B**

FIG.2

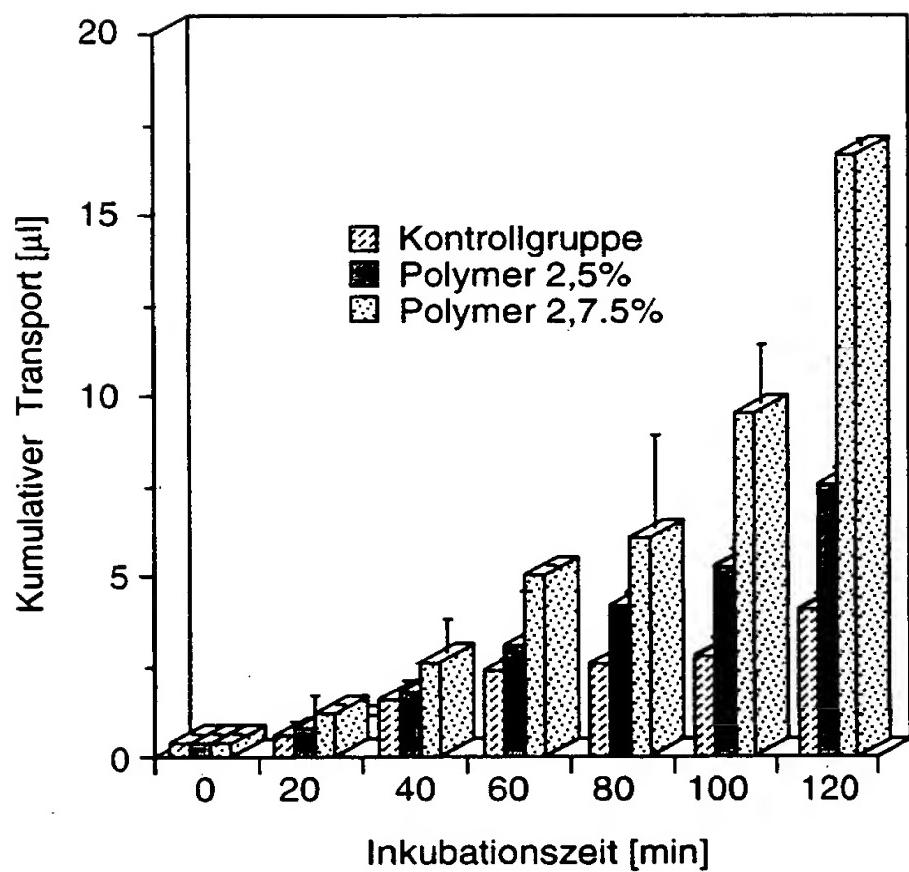


FIG.3

